

Terapia con bifosfonatos en osteogénesis imperfecta

Dr. Oswaldo Lazala*, Dr. Henry Solaque**

* Profesor asociado, Universidad Nacional de Colombia.

** Residente de IV año de ortopedia, Universidad Nacional de Colombia.

Correspondencia:

Dr. Oswaldo Lazala

Av. 19 No. 114-87, Instituto de Ortopedia, Bogotá, Colombia.

Tel. (571) 6190311, Cel. 3102102085

olazala@yahoo.com

Fecha de recepción: diciembre 15 de 2008

Fecha de aprobación: mayo 31 de 2009

Resumen

Introducción: la osteogénesis imperfecta (OI) es una entidad de origen genético que causa un defecto en la formación de colágeno tipo I, caracterizada por la fragilidad ósea y con un espectro clínico variable desde un escaso número de fracturas hasta deformidades esqueléticas severas con resultados fatales. La introducción del tratamiento con bifosfonatos en la última década ha demostrado disminución del número de fracturas, alivio del dolor y mejoría en el estado funcional y en la calidad de vida de los pacientes. Este trabajo pretende medir el impacto del uso de bifosfonatos en una población de pacientes con OI.

Materiales y métodos: estudio retrospectivo tipo serie de casos de 33 niños vistos por los autores en dos instituciones de Bogotá, tratados con pamidronato según el esquema propuesto por Glorieux. Se evaluó el número de fracturas, el dolor con la escala verbal análoga y el estado funcional empleando la escala de Bleck.

Resultados: se disminuyó la incidencia de fracturas de 7,9 (s = 4,93) antes del pamidronato a 1,18 (s = 1,91) después del tratamiento ($p < 0,001$). Hubo disminución del dolor en la escala verbal análoga de 3,97 (s = 2,2) a 1,52 (s = 1,28) ($p < 0,001$). 10 pacientes (30,3%) presentaron mejoría funcional sin ser estadísticamente significativo.

Discusión: los pacientes con OI se benefician del uso de pamidronato intravenoso cíclico, al reducir el dolor y la incidencia de fracturas, mejorando así su calidad de vida.

Palabras clave: osteogénesis imperfecta, bifosfonatos, niño, fracturas, dolor.

Abstract

Introduction: Osteogenesis Imperfecta (OI) is a genetic entity caused by a type 1 collagen formation defect, characterized by bone fragility with a variable clinical spectrum from a few fractures to severe skeletal deformities with fatal outcomes. The introduction of biphosphonates treatment in the last decade has demonstrated to decrease fracture rate, relief pain, and improve functional status and quality of life of the patients. The purpose of this paper is to measure the impact of the use of biphosphonates in a population of patients with OI.

Methods: Case series study of 33 children with OI treated by the authors in two institutions of Bogotá, with pamidronate according to the scheme proposed by Glorieux. We evaluated the number of fractures, pain with analogous verbal scale and functional state using the scale of Bleck.

Results: The incidence of fractures decreased from 7.9 (s = 4.93) before pamidronate to 1.18 (s = 1.91) after treatment ($p < 0.001$). There was reduction of the pain in analogous verbal scale from 3.97 (s = 2.2) to 1.52 (s = 1.28) ($p < 0.001$). 10 patients (30.3%) displayed functional improvement without being statistically significant.

Discussion: The patients with OI benefit from the use of pamidronate which reduces the pain and the number of fractures, improving their quality of life.

Key words: Osteogenesis imperfecta, biphosphonates, child, fractures, pain.

Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) es una entidad con un grupo de diferentes variables genéticas que se caracteriza por un defecto en la formación del colágeno tipo I. Puede estar

asociada con una o múltiples mutaciones en los genes que codifican la síntesis de dicho colágeno (COL1A1 y COL1A2) ubicados en el cromosoma 17 y 7 respectivamente (1, 2).

Esta enfermedad congénita se caracteriza por fragilidad ósea ocasionando fracturas aún ante mínimos traumas e incluso sin causa aparente. Además, suelen presentarse deformidades esqueléticas progresivas.

El colágeno tipo I se encuentra en todos los tejidos conectivos de sostén (piel, tendones, ligamentos, fascias, córnea, escleras, dentina y vasos sanguíneos) y, especialmente, en el hueso donde es el principal componente de la matriz ósea. La consecuencia de esta alteración del colágeno a nivel del hueso es la disminución de la matriz ósea, con alteración de su estructura y una mineralización deficiente (osteopenia u osteoporosis).

La OI tiene un pronóstico muy variable, dependiendo del espectro clínico de la enfermedad, desde formas letales con pacientes que fallecen durante el parto hasta presentaciones leves que pueden pasar desapercibidas por escasas manifestaciones clínicas. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan múltiples fracturas, osteoporosis marcada y falta de desarrollo musculoesquelético; terminan con severas alteraciones funcionales que limitan su desarrollo personal y social.

Características clínicas y clasificación

La OI es una enfermedad conocida desde la antigüedad. La OI fue descrita científicamente por Ekman, en 1788, al observar deformidades óseas en cuatro generaciones de una familia sueca. Desde entonces, se han utilizado más de 40 nombres y epónimos. El término de osteogénesis imperfecta fue empleado por primera vez por Vrolik en 1849.

Looser, en 1906, clasifica la OI en una forma “congénita” y “tarda” dependiendo de la severidad de su presentación (3). La OI congénita se presentaba con múltiples fracturas in útero o perinatales, mientras que la OI tarda se presentaba después del nacimiento. Esta clasificación resulta insuficiente ante la gran heterogeneidad clínica que presenta la enfermedad.

En 1979, Sillence y cols. (4) proponen una clasificación clínica en cuatro tipos que trata de abarcar el espectro de la OI. Es la clasificación que actualmente sigue vigente y de mayor aceptación en la comunidad científica desde su publicación.

El tipo I es la forma más leve y más común. Es de herencia autosómica dominante aunque nuevas mutaciones son frecuentes. Se subdivide en tipo A, sin dentinogénesis imperfecta, y tipo B, menos común, con dentinogénesis imperfecta. Las primeras fracturas se presentan en edad preescolar, después del comienzo de la marcha, y disminuyen su frecuencia hacia la pubertad. No se presentan deformidades significativas y la estatura es normal. Los pacientes presentan escleras azules, rostro en forma trian-

gular y pérdida de la audición hacia la segunda o tercera década de vida; desarrollan una vida social normal.

El tipo II es la forma perinatal letal. Muchos fetos son óbitos y los que sobreviven nacen de manera prematura. Este tipo es usualmente letal en las primeras semanas de vida, algunos alcanzan meses y muy pocos llegan a un año o más. Mueren principalmente por falla respiratoria, hemorragia intracraneal o compresión del tallo cerebral. Las escleras tienden a ser azules o grises. Presentan múltiples fracturas intrauterinas en los huesos largos y costillas, presentando huesos cortos, anchos, arrugados y deformados. De herencia autosómica recesiva, en muchos casos se genera de una nueva mutación de padres sanos.

El tipo III es la variedad deformante progresiva, de herencia autosómica dominante (HAD), mutaciones espontáneas, mosaicismo de los padres o herencia autosómica recesiva (rara).

Aproximadamente el 20% de las personas con OI tienen el tipo III. Estos pacientes tienen presencia de fracturas al nacer y durante la infancia. Las escleras generalmente son de color normal, con estatura corta y fracturas frecuentes con deformidad en la columna vertebral y las extremidades. La dentinogénesis imperfecta y las complicaciones respiratorias son comunes. La expectativa de vida es menor, pero hay individuos que llegan a la vida adulta.

La temprana mortalidad se debe a enfermedades respiratorias, trauma con hemorragia intracraneal e invaginación basilar.

El tipo IV es la forma moderada, con una gran variación fenotípica que usualmente intermedia entre un tipo III y un tipo I. De HAD o mutaciones espontáneas, se presenta en el 5% de todos los casos. Las escleras son normales, la baja estatura es variable y la dentinogénesis imperfecta es común. Las fracturas y las deformidades son relativamente comunes, con escoliosis, hiperlaxitud ligamentaria y dolor crónico. Tras la ocurrencia de las fracturas, se desarrollan callos hipertróficos. La sordera es muy rara. La expectativa de vida disminuye según la severidad fenotípica, sin embargo, un gran porcentaje de pacientes sobreviven independientemente hasta la edad adulta.

En 2004, Glorieux publica una extensión de la clasificación de Sillence, añadiendo tres tipos más basado en hallazgos clínicos, radiológicos, morfométricos y moleculares (5). De éstos se destaca el tipo V, en el cual no hay alteración en las escleras y dentina con formación de callos hiperplásicos en las fracturas y laxitud ligamentaria.

La tendencia actual es tratar de clasificar la OI según la ubicación de las alteraciones genéticas que determinen con mayor precisión la evolución y el pronóstico de cada paciente.

Diagnóstico

La historia clínica, el examen físico y la valoración radiológica son el pilar del diagnóstico de OI y se sigue utilizando la clasificación de Sillence anteriormente descrita. En muchas ocasiones, es difícil diferenciar la OI de otras enfermedades como el maltrato infantil, la osteoporosis juvenil idiopática y otras patologías óseas. Los hallazgos y la gravedad del cuadro son variables según el tipo de OI.

Entre los hallazgos clínicos se encuentran antecedentes familiares de la enfermedad, historia de fracturas en traumas leves con presencia de deformidades óseas, cifoescoliosis y retraso del crecimiento. Algunos pacientes presentan escleras azules con alteraciones en el esmalte dental.

Los hallazgos radiológicos muestran la osteopenia variable relacionada con la gravedad clínica, refracción ósea progresiva, callos múltiples en distintos estadios de consolidación y deformidades óseas por alteración en la remodelación. Para la confirmación diagnóstica se emplea la biopsia de piel y cultivo de fibroblastos demostrando un patrón electroforético anormal del colágeno tipo I.

En el estudio complementario de la osteogénesis imperfecta se toman los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo y la densitometría mineral ósea (ODM) tipo DEXA, especialmente para el seguimiento y valoración de la respuesta terapéutica.

Tratamiento médico

En la actualidad, no existe un tratamiento capaz de modificar el curso de la OI, porque no puede actuarse directamente sobre la formación del colágeno tipo I. Se han intentado múltiples tratamientos médicos para disminuir la fragilidad ósea y aumentar la masa ósea sin obtener resultados satisfactorios. Se ha empleado calcitonina, calcio, esteroides anabólicos, hormona de crecimiento, óxido de magnesio y vitamina D.

Uso de bifosfonatos

En los últimos veinte años, se ha investigado el uso de bifosfonatos en OI. Estos potentes inhibidores de la resorción ósea han demostrado un aumento en el contenido mineral óseo y densidad ósea con resultados más alentadores comparado con otras terapias. Se han publicado múltiples estudios con el uso de bifosfonatos en pacientes con OI, especialmente con pamidronato (4, 6, 7), que han mostrado una reducción en el número de fracturas que sufren los pacientes así como el aumento en la

densidad ósea. Otros efectos favorables de los bifosfonatos, demostrados en estudios observacionales, son la disminución del dolor óseo, la mejoría de su capacidad funcional y ambulación, la disminución de la incidencia de fracturas, entre otras.

En 1998, Glorieux (6) planteó un protocolo para la administración de pamidronato de manera cíclica, el cual es el parámetro actual para el tratamiento médico de pacientes con osteogénesis imperfecta.

Asimismo, se han empleado instrumentos para evaluar la calidad de vida en la población pediátrica que se pueden aplicar a pacientes con OI tales como: el *pediatric evaluation of disability inventory* (PEDI) o la escala de Bleck específica para OI (8, 9), las cuales han mostrado mejoría en la independencia de los pacientes que son tratados con bifosfonatos.

Actualmente se están desarrollando estudios clínicos controlados aleatorizados para el uso de ácido zolendróico, otro potente bifosfonato para el tratamiento de OI.

Los pacientes con OI tipo III y IV representan el mayor reto para el tratamiento. Se requiere un equipo interdisciplinario que incluye médicos ortopedistas, endocrinólogos, pediatras, fisiatras, personal de enfermería especializado, terapeutas físicas, terapeutas ocupacionales y trabajadoras sociales. Considerando que es una patología crónica y de alto costo, se hace necesario una inversión diligente por parte de los sistemas y entidades de salud.

En síntesis, en la última década, se ha investigado en diferentes centros médicos del mundo el uso de bifosfonatos en pacientes con osteogénesis imperfecta obteniendo resultados favorables al incrementar el índice de masa ósea con disminución en la incidencia de fracturas y del dolor. Sin embargo, no se ha medido el impacto del uso de bifosfonatos en pacientes con osteogénesis imperfecta en Colombia. Teniendo en cuenta los informes alentadores sobre su uso, se pretendió medir el impacto del uso de bifosfonatos en una cohorte de pacientes con osteogénesis imperfecta en dos instituciones de Bogotá.

Materiales y métodos

Se desarrolló un trabajo retrospectivo tipo serie de casos en pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta manejados con bifosfonatos en la Fundación Hospital de la Misericordia (HOMI) o el Instituto de Ortopedia y Cirugía Plástica (IOCP) de la ciudad de Bogotá, Colombia.

Se realizó una búsqueda en los archivos de historias clínicas de las instituciones encontrando 75 pacientes con diagnóstico

presuntivo de osteogénesis imperfecta que fueron vistos por el autor principal desde 1985. Se confirmó el diagnóstico en 49 pacientes, 33 de los cuales recibieron pamidronato. Se citaron los pacientes para valoración y registro de variables demográficas (edad, sexo, procedencia, antecedentes familiares de OI), clínicas (clasificación de la enfermedad, presencia de dentinogénesis imperfecta, escleras azules, deformidades en las extremidades superiores o inferiores, edad al realizar el diagnóstico y al inicio del tratamiento, tiempo de tratamiento, número de ciclos recibidos, manejo quirúrgico) y variables de desenlace tomadas antes y después del tratamiento (número de fracturas, dolor óseo, clasificación de Bleck).

Se empleó el protocolo de tratamiento descrito por Gloorieux y cols. (6). Se administró pamidronato endovenoso en dosis de 1 mg/Kg/día, diluido en 250 ml de solución salina al 0,9%, administrado en 3 horas por 3 días de manera hospitalaria. El primer día del primer ciclo se aplicó 0,5 mg/Kg/día.

Antes de la administración del pamidronato se solicitaron densitometrías óseas a algunos pacientes con control anual, pero no se incluyeron en el análisis por ser pocos pacientes (3 pacientes) los que presentaban densitometrías previas y posteriores a la aplicación del pamidronato.

Para la valoración funcional se aplicó la escala de Bleck (10): 1) no camina, 2) camina en terapia con muletas, 3) camina en terapia sin muletas, 4) camina en casa con muletas, 5) camina en casa sin muletas, 6) camina en el vecindario con muletas, 7) camina en el vecindario sin muletas, 8) camina independientemente con muletas, y 9) camina independiente sin muletas. Los estadios iguales o mayores a 4 se consideran funcionales.

El dolor se midió con la escala verbal análoga en la cual un valor de 1 corresponde a la ausencia de dolor y 10 es el máximo dolor que puede sentir una persona.

Se empleó el programa EPIINFO versión 3.4.3 para el análisis estadístico. La prueba t de Student pareada se usó para evaluar el efecto del tratamiento en parámetros cuantitativos y el test de Fisher para evaluar la funcionalidad. Valores de p menores de 0,05 se consideraron con significancia estadística.

Resultados

Treinta y tres pacientes con osteogénesis imperfecta fueron tratados con pamidronato con una edad promedio al inicio del tratamiento de 6,3 años (s = 3,73), durante un tiempo promedio de 3,0 años (s = 1,94), con una moda de 4 ciclos. Las características clínicas de los pacientes se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

Variables		n (%)*	x (s)†
Edad (años)			11,3 (5,5)
Sexo	Masculino	23 (69,7)	
	Femenino	10 (30,3)	
Procedencia	Bogotá	22 (66,7)	
	Otro sitio	11 (33,3)	
Antecedentes familiares		7 (21,2)	
Edad al diagnóstico (años)			2,9 (3,01)
Clasificación de la enfermedad	Sillence I	9 (27,3)	
	Sillence II	1 (3)	
	Sillence III	9 (27,3)	
	Sillence IV	14 (42,4)	
Dentinogénesis imperfecta		11 (33,3)	
Escleras azules		21 (65,6)	
Deformidades	Extremidades superiores	8 (24,2)	
	Extremidades inferiores	21 (63,6)	
Edad de la primera fractura (años)			1,3 (1,4)
Edad de inicio del tratamiento (años)			6,3 (3,7)
Manejo quirúrgico		12 (36,4)	

* n: frecuencia

† x: media, s: desviación estándar

Con el tratamiento, disminuyó la incidencia de fracturas de 7,9 (s = 4,93) a 1,18 (s = 1,91). La diferencia fue estadísticamente significativa con un intervalo de confianza del 95% de 5,32 a 8,25 (p < 0,001). Un total de 15 (45,4%) pacientes no presentaron fracturas después de iniciar el pamidronato.

El dolor óseo en la escala verbal análoga previo al tratamiento fue de 3,97 (s = 2,2) y disminuyó a 1,52 (s = 1,28) después del pamidronato, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa con un intervalo de confianza del 95% de 1,83 a 3,08 (p < 0,001).

De ocho pacientes clasificados en la escala funcional como Bleck 1, tres pacientes la modificaron hacia deambulacion. El resto de pacientes fueron todos funcionales desde el inicio del tratamiento con pamidronato y mantuvieron esta condición. Mediante la aplicación del test de Fisher exacto, se encontró insignificante la relación entre el aumento del estado funcional y el tratamiento (p = 0,53). Los resultados se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Efecto del tratamiento con pamidronato.

Parámetro	Inicio x (s)	Final x (s)	IC 95%	Valor p
Fracturas	7,9 (4,93)	1,18 (1,91)	5,32-8,25	< 0,001
Dolor*	3,97 (2,2)	1,52 (1,28)	1,83-3,08	< 0,001
Estado funcional	1	8	5	NS†
	2	–	–	
	3	–	–	
	4	1	1	
	5	–	2	
	6	5	–	
	7	–	–	
	8	1	1	
	9	18	24	

* Escala verbal análoga

† No significativo

Discusión

El uso de bifosfonatos en el tratamiento de la osteogénesis imperfecta ha tenido una gran aceptación en la comunidad médica mundial en la última década, debido especialmente a la reducción en el número de fracturas.

En este trabajo, la administración cíclica de pamidronato evidenció un impacto positivo en los pacientes tratados, al disminuir la incidencia de fracturas significativamente, hecho que se correlaciona con estudios previos realizados por Glorieux, Zeitlin, Plotkin y otros autores (6, 11, 12, 13). Solo un estudio en 6 pacientes realizado por Falk y cols. (14) no muestra una diferencia en la tasa de fracturas, asociado al uso de pamidronato lo que los autores explican por el aumento de la demanda física y por ende la predisposición al trauma.

La disminución del dolor óseo asociado a la enfermedad también se redujo de manera importante en los pacientes tratados, como probable consecuencia del engrosamiento cortical y del aumento de la densidad ósea que disminuyen la presencia de microfracturas.

El empleo de la escala verbal análoga permitió realizar una cuantificación del dolor, que en otros estudios es valorado de manera cualitativa. Bajpai y cols. (13) emplean una escala de satisfacción con una diferencia significativa durante la terapia con pamidronato.

En este estudio, al momento del inicio de la terapia 25 (75,8%) pacientes tenían una marcha independiente comparada con 28 (84,8%) pacientes al concluir el tratamiento. La tercera parte de los pacientes clasificados en la escala funcional como Bleck 1 presentaron cambio de su estado funcional hacia la mejoría, aunque este cambio no fue estadísticamente significativo.

Engelbert y cols. (8, 9) han profundizado en la rehabilitación de los pacientes con OI y han establecido como principal factor pronóstico para la marcha la severidad de la enfermedad. Los pacientes con OI tipo Sillence I tienen un mejor pronóstico de marcha que los tipo III y IV. Asimismo, el manejo con clavos endomedulares tiene relación directa con el estado funcional mayor de 5. Los pacientes que aumentaron su estado funcional estaban clasificados como tipo Sillence IV y III.

La inclusión de la densitometría ósea, como parámetro de medición en el desenlace, no fue posible debido a la dificultad en la consecución de la información por parte de los pacientes. Solo se tuvo información del seguimiento densitométrico de 3 pacientes, en los cuales se evidenció un aumento en el *Z score* similar a los resultados vistos en la literatura.

Se concluye que la terapia con pamidronato para pacientes con osteogénesis imperfecta ofrece una forma efectiva de alterar favorablemente el curso natural de la enfermedad, independientemente de la mutación genética responsable de la alteración del colágeno.

Referencias bibliográficas

- Huerre C, Junien C, Weil D, Chu ML, Morabito M, Van Cong N, Myers JC, Foubert C, Gross MS, Prockop DJ, Boué A, Kaplan JC, de la Chapelle A, Ramirez F. Human type I procollagen genes are located on different chromosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79(21): 6627-30.
- Solomon E, Hiorns L, Dalgleish R, Tolstoshev P, Crystal R, Sykes B. Regional localization of the human R 2(I) collagen gene on chromosome 7 by molecular hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1983; 35: 64-6.
- Looser E. Zur Kenntnis der Osteogenesis imperfecta congenita et tarda bitt. *Grenzegeb Med Chir* 1906; 15: 161.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16: 101-16.
- Glorieux FH, Rauch F. Osteogenesis imperfecta. *The Lancet* 2004; 363(9418): 1377-85.
- Glorieux FH. Cyclic administration of pamidronate therapy in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 947-52.
- Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta: update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord* 2008 Jun; 9(2): 153-60.

8. Engelbert RH, Uiterwall CS. Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability. A prospective study with 4-year follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 772-8.
9. Raoul H, Engelbert H. Osteogenesis imperfecta in childhood: prognosis for walking. *J Paediatric* 2000; 137: 397-402.
10. Bleck, EE. Nonoperative treatment of osteogenesis imperfecta: orthotic and mobility management. *Clin Orthop* 1981; 159: 111-22.
11. Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop B* 2003; 10: 77-87.
12. Glorieux FH. Treatment of osteogenesis imperfecta: who, why, what? *Horm Res* 2007; 68 Suppl 5: 8-11.
13. Bajpai A, Kabra M, Gupta N, Sharda S, Ghosh M. Intravenous pamidronate therapy in osteogenesis imperfecta: response to treatment and factors influencing outcome. *J Pediatr Orthop* 2007; 27: 225-7.
14. Falk MJ, Heeger S, Lynch A. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfect. *Pediatrics* 2003; 111: 573-8.